

УДК 547.596.4+547.304+547.305

DOI: 10.15372/ChUR20170308

## Превращения (*R*)-4-ментен-3-она и его производных с участием гидридных, азот- и серосодержащих реагентов

Э. Р. ЛАТЫПОВА<sup>1</sup>, Р. Ф. ТАЛИПОВ<sup>1</sup>, В. С. ТУХВАТШИН<sup>1</sup>, М. П. ЯКОВЛЕВА<sup>2</sup>, Г. Ю. ИШМУРАТОВ<sup>2</sup><sup>1</sup>Башкирский государственный университет,  
Уфа, Россия

E-mail: lelvirar@mail.ru

<sup>2</sup>Уфимский Институт химии РАН,  
Уфа, Россия

(Поступила 11.03.16; после доработки 16.03.16)

### Аннотация

Обобщены и систематизированы данные по реакционной способности (*R*)-4-ментен-3-она и по путям его превращений с участием гидридных, серо- и азотсодержащих реагентов. Продемонстрирована возможность получения серии новых потенциально фармакологически активных сульфидов, сульфоксидов, ацетамидов и оксима ментанового ряда на основе (*R*)-4-ментен-3-она и его производных с использованием реакций Риттера, нуклеофильного и электрофильного тиолирования, нитрозирования, оксимирования. В результате проведенных систематических исследований реакций (*R*)-4-ментен-3-она и его производных с алюминий- и борсодержащими гидридными реагентами выявлено, что *i*-Bu<sub>2</sub>AlH – наиболее стереоспецифичный гидридный восстановитель (*R*)-4-ментен-3-она до (1*R*,3*R*)-*n*-мент-4-ен-3-ола. Обнаружено, что комплекс ВН<sub>3</sub>·ТНФ является стереоспецифичным гидридным восстанавливающим агентом оксогруппы (*R*)-4-ментен-3-она и региоспецифичным, но мало стереоселективным гидроборирующим реагентом кратной связи в нем и (1*R*,3*R*)-*n*-мент-4-ен-3-оле.

**Ключевые слова:** (*R*)-4-ментен-3-он, гидридные, серо- и азотсодержащие реагенты, превращения

### ВВЕДЕНИЕ

Наличие сопряженной еноновой системы в (*R*)-4-ментен-3-оне **1**, доступном из *l*-ментола, открывает широкие перспективы для использования его в органическом синтезе. Кроме того, в его структуре имеется асимметрический центр, который в ходе реакций не затрагивается, что немаловажно при получении биологически активных веществ, в том числе низкомолекулярных биорегуляторов. Ранее упоминалось [1, 2] о значительно меньшей реакционной способности ментенона **1** по сравнению с другими циклическими α,β-ненасыщенными кетонами в реакциях 1,2- и 1,4-присоединения металлоорганических реагентов и инертности в реакции Михаэля.

В данной статье обобщены результаты по реакционной способности (*R*)-4-ментен-3-она и путям его превращений в реакциях гидридного восстановления, гидроборирования–окисления, тиолирования, Риттера, оксимирования и поведения образующегося оксима в бекмановской перегруппировке, в реакции нитрозирования.

### (*R*)-4-МЕНТЕН-3-ОН В РЕАКЦИЯХ С АЛЮМИНИЙ- И БОРСОДЕРЖАЩИМИ ГИДРИДНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Ранее было показано [3], что восстановление оптически чистого (*R*)-4-ментен-3-она **1** LiAlH<sub>4</sub> в Et<sub>2</sub>O при 0 °С протекает с образованием смеси (1*R*,3*R*)-(**2a**)- и (1*R*,3*S*)-(**2b**)-ди-

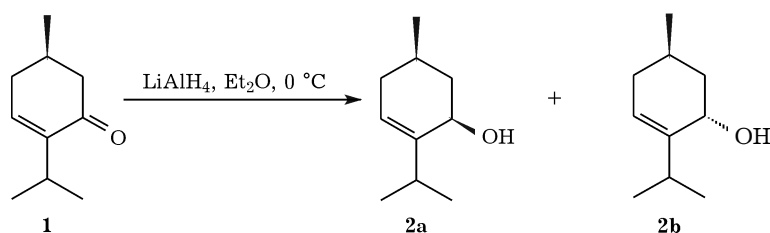


Схема 1.

астереомерных *n*-мент-4-ен-3-олов (соотношение 93 : 7) (схема 1).

С целью получения оптически чистого енола **2a** проведена серия экспериментов, в которых варьировались алюминий- ( $\text{LiAlH}_4$ , *i*- $\text{Bu}_2\text{AlH}$ ) и бор- ( $\text{NaBH}_4$ )-содержащие гидридные реагенты, растворители ( $\text{Et}_2\text{O}$ , THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , EtOH) и температура проведения реакции ( $-78$ ,  $0$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) [4]. Результаты экспериментов приведены в табл. 1.

Установлено, что для  $\text{LiAlH}_4$  при  $0^\circ\text{C}$  замена  $\text{Et}_2\text{O}$  на THF (оп. 3) практически не изменила стереоселективности реакции восстановления.

В то же время повышение температуры до  $25^\circ\text{C}$  снижало содержание стереоизомера **2a** (оп. 4 и 5) до 75–87%. Реакция протекала стереоспецифично при  $-78^\circ\text{C}$  независимо от используемого эфирного растворителя (оп. 1 и 2).

Для  $\text{NaBH}_4$  при  $-78^\circ\text{C}$  реакция протекала стереоспецифично как в THF, так и EtOH (оп. 12 и 13). Повышение температуры вело к резкому снижению стереоселективности (оп. 14–17), особенно при проведении реакции в THF.

Наиболее селективным восстановителем оказался *i*- $\text{Bu}_2\text{AlH}$ : во всех вариантах, за исключением опыта 10 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ), он приво-

ТАБЛИЦА 1

Зависимость выхода и соотношения стереоизомерных (1*R*,3*R*)-(**2a**)- и (1*R*,3*S*)-(**2b**)-*n*-мент-4-ен-3-олов от природы гидридного восстановителя, растворителя и температуры

Номер опыта	Количество циклонона <b>1</b> , г	Восстановитель	Растворитель	Температура, $^\circ\text{C}$	Выход, г (%)	Содержание, %, по данным ГЖХ	
						<b>2a</b>	<b>2b</b>
1	0.30	$\text{LiAlH}_4$	THF	-78	0.26 (86)	100	0
2	0.30	$\text{LiAlH}_4$	$\text{Et}_2\text{O}$	-78	0.25 (83)	100	0
3	0.30	$\text{LiAlH}_4$	THF	0	0.22 (73)	92	8
4	0.30	$\text{LiAlH}_4$	$\text{Et}_2\text{O}$	25	0.24 (79)	87	13
5	0.30	$\text{LiAlH}_4$	THF	25	0.23 (76)	75	25
6	0.50	$\text{LiAlH}_4$	$\text{Et}_2\text{O}$	-78	0.43 (85)	100	0
7	0.50	$\text{LiAlH}_4$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78	0.45 (89)	100	0
8	0.50	<i>i</i> - $\text{Bu}_2\text{AlH}$	$\text{Et}_2\text{O}$	0	0.41 (81)	100	0
9	0.50	<i>i</i> - $\text{Bu}_2\text{AlH}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0	0.44 (87)	100	0
10	0.50	<i>i</i> - $\text{Bu}_2\text{AlH}$	$\text{Et}_2\text{O}$	25	0.40 (79)	86	14
11	0.50	<i>i</i> - $\text{Bu}_2\text{AlH}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	25	0.46 (91)	100	0
12	0.30	<i>i</i> - $\text{Bu}_2\text{AlH}$	THF	-78	0.26 (86)	100	0
13	0.30	<i>i</i> - $\text{Bu}_2\text{AlH}$	EtOH	-78	0.25 (83)	100	0
14	0.30	$\text{NaBH}_4$	THF	0	0.24 (79)	79	21
15	0.30	$\text{NaBH}_4$	EtOH	0	0.26 (86)	91	9
16	0.30	$\text{NaBH}_4$	THF	25	0.27 (89)	75	25
17	0.30	$\text{NaBH}_4$	EtOH	25	0.27 (89)	80	20

дил к образованию единственного (1*R*,3*R*)-диастереомера **2a**.

Отмечено, что во всех выполненных вариантах гидридного восстановления (R)-4-ментен-3-она **1** образования предельного спирта не наблюдалось (по данным капиллярной ГЖХ и по отсутствию дублетного сигнала в области 50 м. д. в спектре ЯМР <sup>13</sup>C).

В результате выявлено, что *i*-Bu<sub>2</sub>AlH является наиболее стереоспецифичным гидридным восстановителем (R)-4-ментен-3-она **1** до енола [5].

#### (R)-4-МЕНТЕН-3-ОН И (1*R*,3*R*)-*n*-МЕНТ-4-ЕН-3-ОЛ В РЕАКЦИИ ГИДРОБОРИРОВАНИЯ – ОКИСЛЕНИЯ

При действии на циклоенон **1** еще одного известного гидридного и гидроборирующего реагента – комплекса BH<sub>3</sub>·THF, получаемого *in situ* из BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> и NaBH<sub>4</sub> в THF, и последующем окислении щелочным пероксидом водорода получена смесь (3 : 2, по данным ГЖХ и ЯМР) эпимерных (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-(**3a**)- и (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-(**3b**)-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексан-1,3-диола. Аналогичная смесь эпимеров **3a** и **3b** образуется при гидроборировании–окислении (1*R*,3*R*)-*n*-мент-4-ен-3-ола **2a**. Это свидетельствует о том, что комплекс BH<sub>3</sub>·THF является стереоспецифичным гидридным реагентом оксофункции в (R)-4-ментен-3-оне **1** и региоспецифичным и мало стереоселективным гидроборирующим агентом по кратной связи в нем и в продукте его гидридного восстановления **2a** (схема 2).

Стереизомерная идентификация **3a** и **3b** после хроматографического разделения проведена методами <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии и ПМР. Проводили сравнительный анализ спектров соединений **3a** и **3b** и различных стереоизомеров ментола и близких структурных аналогов – изопропилциклогексанолов и ментона.

Установлено, что в спектрах ЯМР содержатся сигналы только одной диастереомерной пары – *мезо*-(**3a**) и *dl*-(**3b**). Величины химических сдвигов в углеродных спектрах и КССВ метиновых протонов при гидроксильных группах (<sup>3</sup>J = 10.6 Гц триплетной и 4.2 Гц дублетной компоненты) указывают на экваториальную ориентацию всех четырех заместителей симметричного *мезо*-изомера **3a**. Различие в химических сдвигах в углеродных спектрах и КССВ метиновых протонов при оксифункциях (H<sub>a</sub> 4.25 дт, <sup>3</sup>J = 4.1 и 9.9 Гц; H<sub>e</sub> 4.12 дт, <sup>3</sup>J = 4.9 и 3.1 Гц), а также более сильнополюсный сигнал атома углерода C-2 (51.70 м. д.) свидетельствуют об аксиальной ориентации одной из гидроксильных групп *dl*-изомера **3b**. Спектральные параметры Me- и *i*-Pr-заместителей близки к значениям для *l*-ментола и соответствуют их экваториальной ориентации в обоих стереоизомерах диолов **3a** и **3b**.

Таким образом, комплекс BH<sub>3</sub>·THF является стереоспецифичным гидридным восстанавливающим агентом оксогруппы (R)-4-ментен-3-она **1** и региоспецифичным, но мало стереоселективным гидроборирующим реагентом по кратной связи в нем и (1*R*,3*R*)-*n*-мент-4-ен-3-оле **2a**.

#### ТИПИРОВАНИЕ (R)-4-МЕНТЕН-3-ОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Известно, что введение в молекулу терпена серосодержащего фрагмента увеличивает спектр проявляемой биологической активности соединения, что ранее показано на примере (-)-карвона, (R)-пулегона, (-)-карвеола, (+)-*цис*-вербенола [6]. Поэтому с целью получения тиотерпеноидов на основе (R)-4-ментен-3-она **1** осуществлена серия экспериментов как по электрофильному (в условиях катализа ZnCl<sub>2</sub> или BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>), так и по нуклеофильному (в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

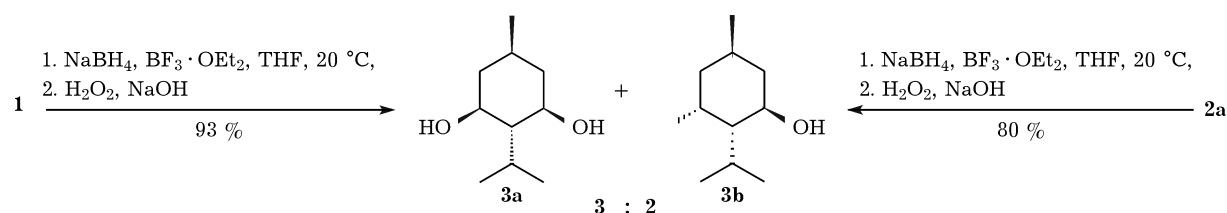


Схема 2.

или AcONa) присоединению тиолов (PhSH,  $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$ ,  $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$ ) к енону **1** в растворителях различной природы при температуре 20 или 55 °C [7].

В результате установлена пониженная реакционная способность исследуемого енона **1** в реакции катализируемого тиолирования с участием тиолов (PhSH или  $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$ ) по сравнению с (-)-карвоном [8], что, вероятно, связано со стерическим влиянием *i*-Pr-группы.

Следует отметить, что инертность ментенона **1** в реакциях электрофильного присоединения  $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$  в условиях катализа  $\text{ZnCl}_2$  или  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  послужила основой для разработанного метода очистки (*R*)-4-ментен-3-она **1** от примеси (-)-ментона **4** [9]: известно, что (*R*)-4-ментен-3-он **1**, получаемый из (-)-ментона **4**, часто бывает загрязнен им (до 10 мас. %). Причем обычные методы очистки,

в том числе и хроматография, не дают желаемой чистоты енона **1**. Исходя из того, что (*R*)-4-ментенон **1** проявил инертность в реакции присоединения тиолов, предложен метод его очистки, который основан на способности кетона **4** количественно образовывать дитиолан **5** [10] в присутствии каталитических количеств  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , в отличие от  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного циклического кетона **1** (схема 3).

В то же время при действии  $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$  на ментенон **1** в более жестких условиях (TsOH, 80 °C, 24 ч) удалось получить насыщенный дитиолан (**5**), тогда как PhSH в этих условиях инертен. По-видимому, первоначально образующийся аллильный дитиолан **6** далее восстанавливается в его насыщенный аналог **5** под действием  $\text{H}_2\text{S}$ , который выделяется при термическом разложении  $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$ . Это подтверждается наличием в

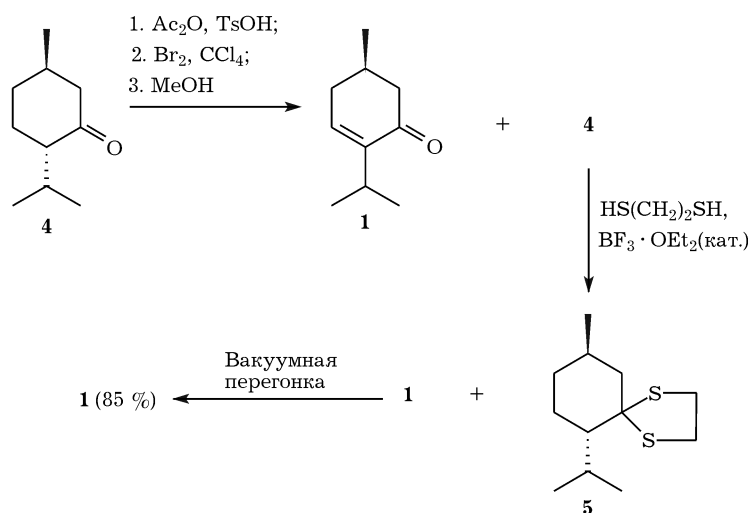


Схема 3.

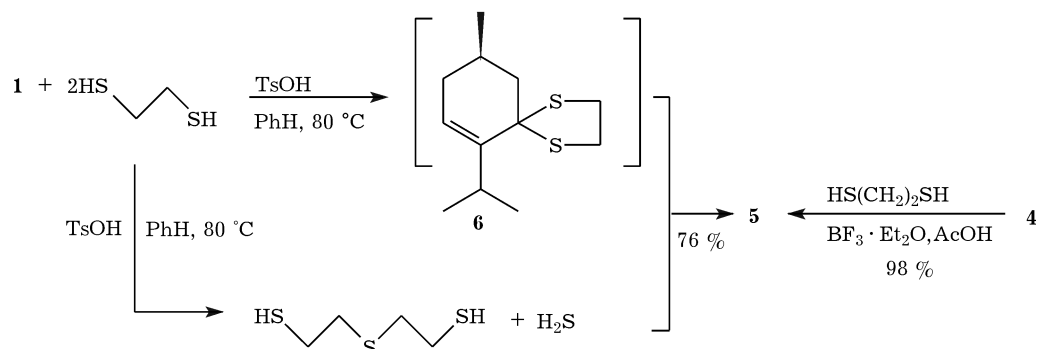


Схема 4.

реакционной массе  $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$  и элементной серы. В масс-спектре реакционной смеси имеются молекулярные ионы: 153.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 171.0  $([\text{M}-\text{H}]^- + \text{H}_2\text{O})$ , 120.0  $([\text{M}-\text{H}]-\text{SH})^+$ ; в ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектре сигналы при 34.78 и 26.62 м. д., указывающие на образование  $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$ . Stereoхимия серосодержащего продукта **5** подтверждена данными ЯМР-спектроскопии и встречным синтезом из (-)-ментона **4** (схема 4).

При исследовании тиолирования эпокси-кетона **7**, доступного из **1**, согласно [11],  $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$  (или  $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$ , или  $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), установлено [9], что оно протекает по аналогии с превращениями 1,2-оксида карвона [12]: сопровождается регенерацией исходного (R)-4-ментен-3-она **1**, вероятно, через стадию дегидратации промежуточного кетоспирта **8**, а не с образованием гидроксисульфидов **9–11**. В свою очередь, получение (R)-4-ментен-3-она **1**, а не (R)-пулегона **12** подтверждается методом ГЖХ и спектральными данными: присутствием в ПМР-спектре сигнала олефинового протона  $\text{HC}=\text{C}=\text{O}$  в области 5.6 м. д. и противополож-

ностью фаз сигналов атомов углерода кратной связи  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного кетона **1** в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в JMOD-режиме (схема 5).

Реакция тиолирования (1R,3R)-*n*-мент-4-ен-3-ола **2a**, в отличие от (R)-4-ментен-3-она **1**, в условиях катализа  $\text{ZnCl}_2$  протекает гладко уже при комнатной температуре с замещением гидроксильной группы на сульфидную функцию [13]. По данным ПМР и капиллярной ГЖХ, образование сульфидов **13–18** сопровождается полным обращением конфигурации кислородсодержащего асимметрического центра [6], как это ранее отмечалось для *cis*-вербенола [14] (схема 6).

Stereoхимия продуктов реакций – терпеновых сульфидов **13–18** – установлена по данным ПМР. Так, в спектре спирта **2a** величины КССВ протона при атоме углерода С-1 ( $^3J = 8.4$  и  $5.3$  Гц) указывают на экваториальную ориентацию гидроксильной функции. Напротив, малые величины КССВ (H–H) протона ( $^3J = 5.4$  и  $6.3$  Гц) при атомах углерода С-6 в сульфидах **13–18** и С-1 в сульфидах **13, 17, 18** указывают на аксиальную ориентацию серосодержащего заместителя. Следо-

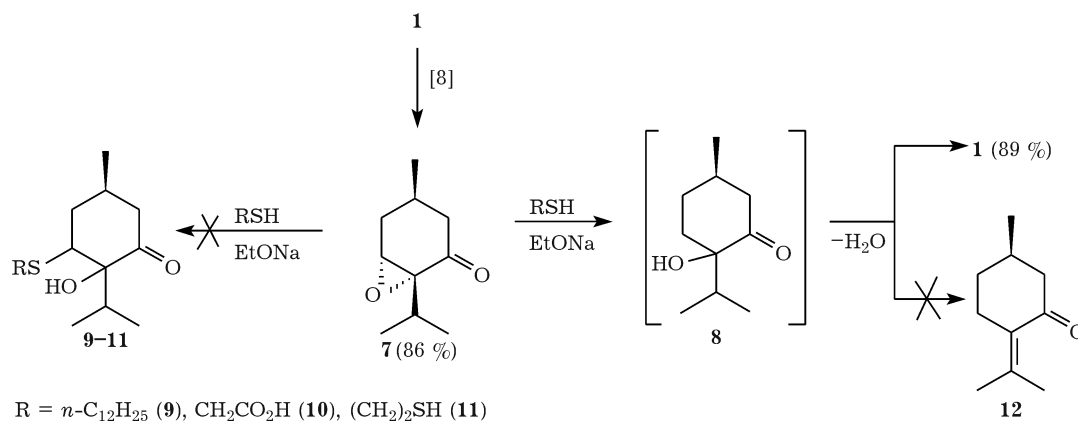


Схема 5.

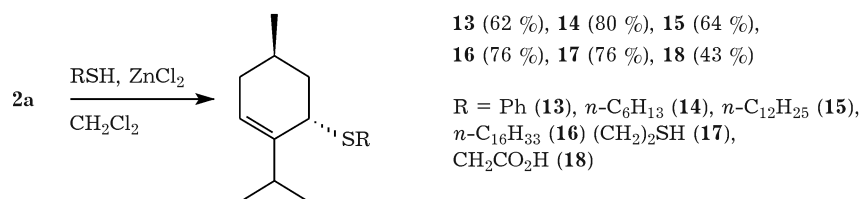


Схема 6.

вательно, тиолирование *n*-мент-4-ен-3-ола **2a** сопровождается полным обращением конфигурации гидроксилсодержащего асимметрического центра.

Взаимодействие ацетата **19** – продукта полного обращения конфигурации гидроксилсодержащего асимметрического центра в процессе ортоэфирной перегруппировки Кляйзена (*1R,3R*)-*n*-мент-4-ен-3-ола **2a** [13] – с PhSH при катализе ZnCl<sub>2</sub> идет без обращения конфигурации асимметрического центра при атоме углерода С-1 с образованием сульфида **13**, полученного ранее из *n*-мент-4-ен-3-ола **2a** [9]. Реакция протекает по механизму S<sub>N</sub>i, предположительно, по следующей схеме. Сначала ацетат **19** трансформируется в промежуточное соединение **20**, которое далее диссоциирует с образованием контактной ионной

пары **21**. Компоненты такой пары расположены очень близко друг к другу, поэтому атака нуклеофила (PhS<sup>-</sup>) вынужденно происходит с той же стороны, где до этого находилась уходящая группа (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et). При этом распад контактной ионной пары протекает столь быстро, что PhS<sup>-</sup> осуществляет фронтальную атаку карбониевого иона до момента, как он успеет перейти в плоское состояние. В результате образуется сульфид **13** (схема 7).

Тиолирование третичных аллильных спиртов **22a,b** – аддуктов 1,2-присоединения литийорганических реагентов к енону **1** [15, 16] – в присутствии каталитических количеств ZnCl<sub>2</sub> также идет с замещением гидроксильной группы [9]. Причем, в отличие от (*1R,3R*)-*n*-мент-4-ен-3-ола **2a**, реакция сопровождается аллильной перегруппировкой с образова-

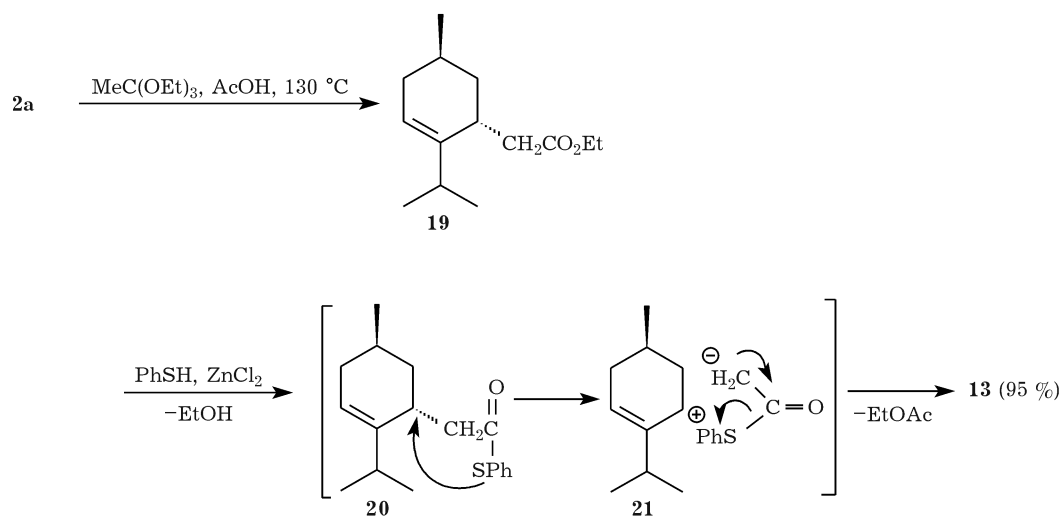


Схема 7.

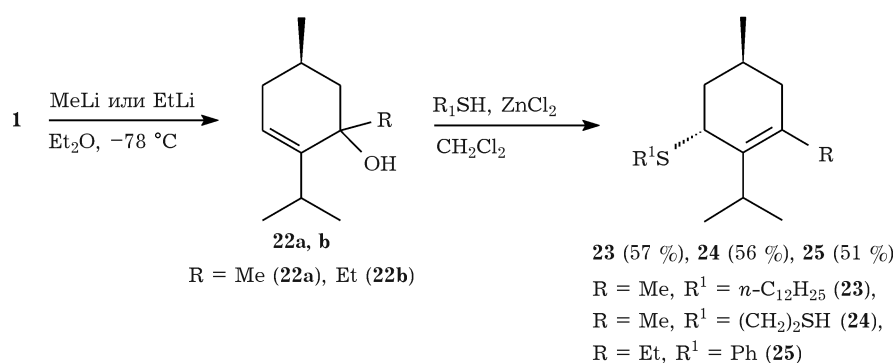
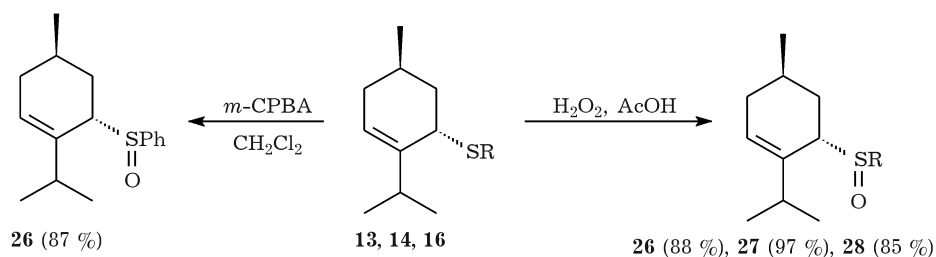


Схема 8.



R = Ph (**13**, **26**), *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (**14**, **27**), *n*-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (**16**, **28**)

Схема 9.

нием вторичных терпеновых сульфидов **23–25**, в ПМР-спектрах которых при сохранении прочих сигналов исходных енолов **22a,b** исчезает сигнал олефинового протона. Малые величины КССВ протона ( $^3J = 1.4$  и  $4.3$  Гц) при атоме углерода С-1 в терпеновых сульфидах **23–25** свидетельствуют об аксиальной ориентации тиоалкильных фрагментов (схема 8).

Сульфиды **13**, **14**, **16** при окислении 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в AcOH и *m*-CPBA в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> дают ряд ментеновых сульфоксидов **26–28** (схема 9).

Таким образом, изучена реакционная способность доступного (*R*)-4-ментенона **1** и его производных в реакциях электрофильного и нуклеофильного тиолирования и продемонстрированы их возможности в синтезе новых потенциально биологически активных сульфидов и сульфоксидов ментанового ряда.

#### РЕАКЦИИ (R)-4-МЕНТЕН-3-ОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ РЕАГЕНТАМИ

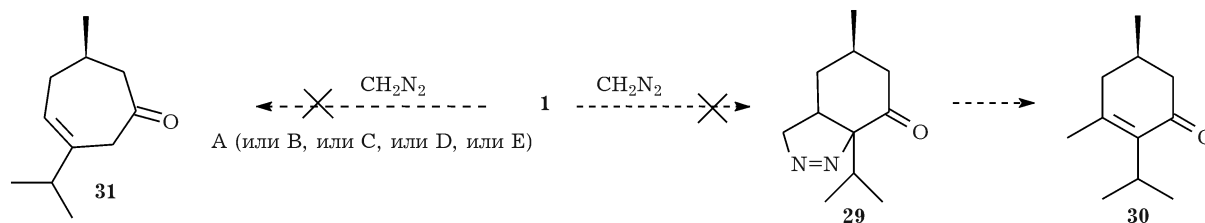
Азотсодержащие производные ментенового ряда обладают различными видами биологической активности: антивирусной, проти-

воопухлевой, цитостатической, анальгетической и др. С целью расширения возможности использования енона **1** в этом направлении исследованы превращения (*R*)-4-ментенона **1** и его производных в реакциях с участием азотсодержащих реагентов.

Известно, что некатализируемая реакция диазометана с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами обычно протекает как 1,3-диполярное циклоприсоединение и приводит к образованию пиразолинов, пиролизом которых получают олефины и циклопропаны. Кроме того, пиразолины являются полупродуктами в синтезе некоторых лекарственных средств.

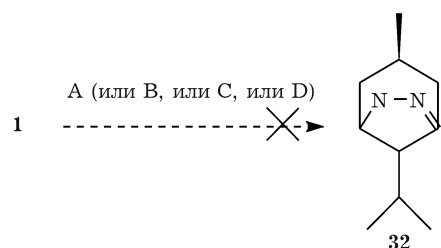
В связи с этим изучено взаимодействие (*R*)-4-ментен-3-она **1** с диазометаном [1]. Однако при проведении реакции в Et<sub>2</sub>O и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> выделен лишь исходный субстрат и наблюдается образование полиметилена – продукта полимеризации карбена.

Если обычно катализ взаимодействия диазометана с енонами приводит к гомологизации исходного соединения, то в случае использования ментенона **1** образования желаемых продуктов **29–31** не произошло (схема 10).



A [AlCl<sub>3</sub>]; B [BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub>]; C [LiCl, MeOH]; D [Pd(acac)<sub>2</sub>]; E [Cu(OAc)<sub>2</sub>]

Схема 10.



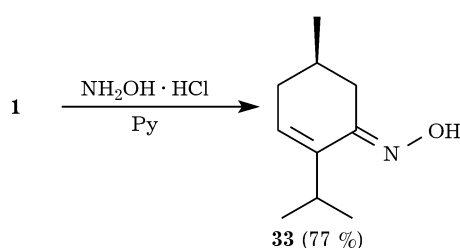
A[ $N_2H_4 \cdot HBr$ , EtOH, HCl]; B[ $N_2H_4$  (30 %), EtOH, HCl]; C[ $N_2H_4 \cdot HBr$ , NaOH (10 %), 15 °C]; D[ $N_2H_4 \cdot HBr$ , KOH, EtOH, 78 °C]

Схема 11.

Другой подход к пиразолинам предусматривает взаимодействие  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений с гидразином. При этом первичная атака происходит по карбонильной группе с образованием гидразонов и последующей их циклизацией. Но и в данном случае ментенон **1** проявил инертность при использовании как коммерческого 30 %, так и 100 % раствора гидрата гидразина, генерированного *in situ* из его соли (схема 11).

По-видимому, инертность (*R*)-4-ментен-3-она **1** в реакциях пиразолинообразования обусловлена нарушением поляризации кратной связи в еноновой системе и стерическими затруднениями в циклогексеноновом кольце, которые вносит  $\alpha$ -Pr<sup>*i*</sup>-группа.

Известно, что оксимная функция легко трансформируется в различные функциональные группы, такие как карбонильная, amino-, циано- и нитро. Используя взаимодействие енона **1** с солянокислым гидроксиламином в присутствии пиридина, получен оксим оптически чистого ментенона **33** [17]. Сравнительный анализ температур плавления (57–58 °C) и УФ-спектра (EtOH,  $\lambda_{max} = 232$  нм,  $\lg \epsilon = 3.55$ ) синтезированного оксима **33** и параметров полученного из ментена ранее [18] *син*-оксима (т. пл. 66–67 °C,  $\lambda_{max} = 242$  нм,  $\lg \epsilon = 4.1$ ) выявил их существенное различие. Кроме того, в <sup>1</sup>H ЯМР-спектре для *син*-оксима, снятом в CDCl<sub>3</sub> в присутствии бензола, используемого в качестве сдвигающего реагента, наблюдался сдвиг сигналов, в отличие от продукта **33**. Основываясь на этих отличиях, а также на том, что *син*-оксимы обычно имеют более высокую температуру плавления, полученному соединению **33** приписана *анти*-конфигурация:



Известно, что за редким исключением *анти*-оксимы в условиях бекмановской перегруппировки или не вступают в реакцию, или осмоляются. Оксим **33** при успешном проведении данного процесса мог бы трансформироваться в тетрагидроазепинон **34**. Однако при обработке тионилхлоридом он не претерпевает перегруппировки, а под действием фосфорного ангидрида и концентрированной серной кислоты происходит в основном осмоление. Использование же в качестве реагента “бекмановской смеси” (Ac<sub>2</sub>O–AcOH–HCl) при 20 и 100 °C привело к образованию *O*-ацильного производного оксима **35** и продукта его дальнейшей ароматизации – ацетамида **36** соответственно [17]. Это можно объяснить первоначальным образованием соединения **35**, которое далее последовательно, по Земмлеру – Вольфу, превращается в амин **37** с дальнейшим его ацилированием до соединения **36** (схема 12).

Кроме того, взаимодействие эпоксикетона **7** с NH<sub>2</sub>OH · HCl в присутствии AcONa также сопровождается образованием ароматического ацетамида **36** [19], а не предполагаемого 1,2-диоксопиразольного производного **38**, как для (*S*)-пулегона [20]. Наблюдаемый результат, по-видимому, обусловлен стерическим влиянием *i*-Pr-группы и меньшей реакционной способностью *эндо*-циклической двой-



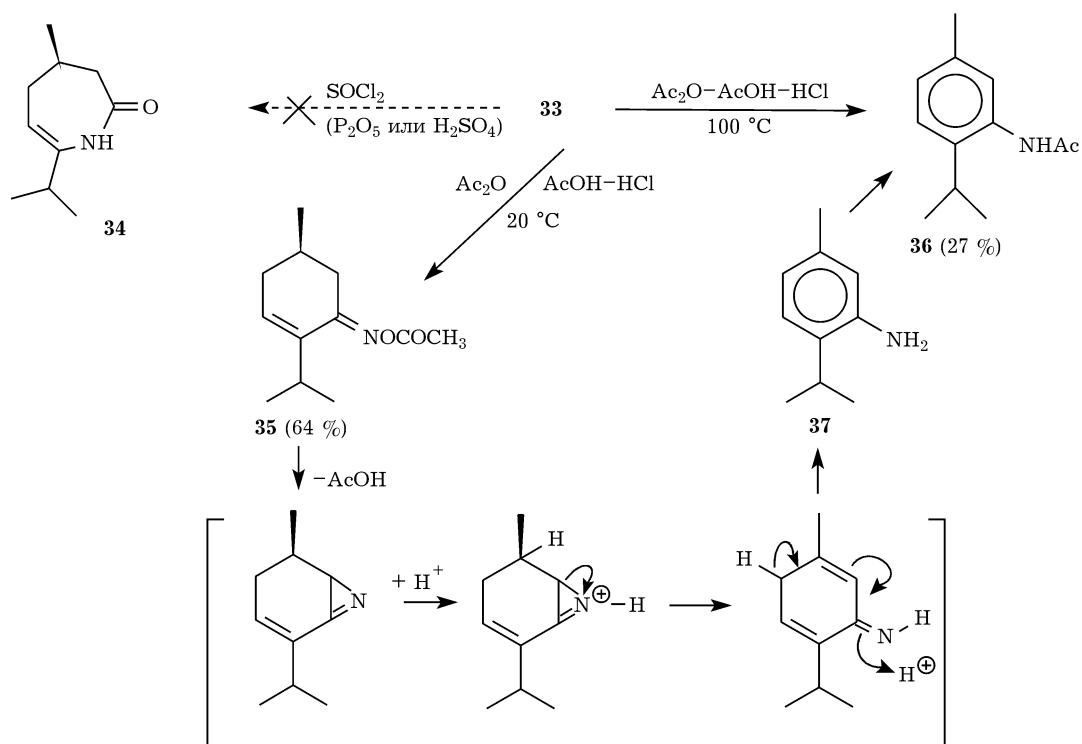


Схема 12.

ной связи в еноне **1**. Образование соединения **35** можно представить следующей схемой: образующийся кетоспирт **8** через последовательные стадии дегидратации до енона **1** и взаимодействия с  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  превращается в оксим **33** и далее в его O-ацильное производное **35**. Последнее по Земмлеру – Вольфу переводится в амин **37** и далее в искомый ацетамид **36** (схема 13).

Известно, что большинство арилсульфонатов оксимов – чрезвычайно реакционноспособные соединения, и уже в процессе синтеза они претерпевают бекмановскую перегруппировку. Однако в результате реакции оксима **33** с *para*-толуолсульфохлори-

дом выделено устойчивое O-тозильное производное оксима **39**. Соединение **39** проявляет инертность по отношению к ряду традиционных реагентов, например, к оксиду алюминия и NaOH (в смеси ТГФ –  $\text{H}_2\text{O}$ ). В то же время при его нагревании в ампуле при 100 °C в MeOH образовалась сложная смесь, из которой с выходом 70 % выделен метиловый эфир (*S*)-3,7-диметил-6-оксооктановой кислоты **40** – синтон в синтезе полового феромона большого мучного хрущача (*Tenebrio molitor L.*), идентичный полученному ранее из ментона **4** с использованием на ключевой стадии реакции Байера – Виллигера [21] (схема 14).

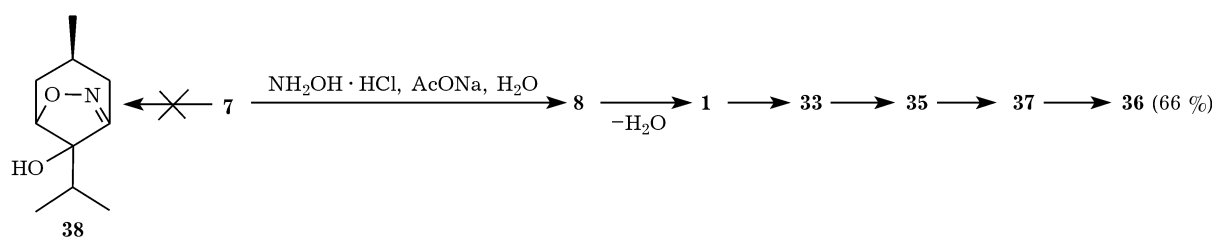


Схема 13.

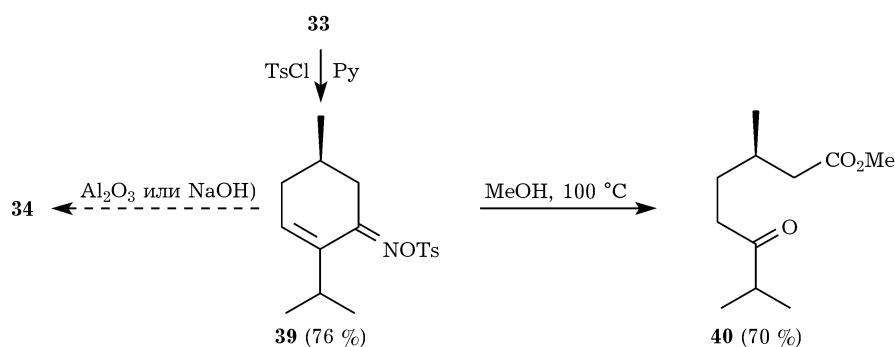


Схема 14.

Предполагаемый химизм реакции в целом согласуется с уже известными трансформациями тозилатов оксимов. Следует отметить, что бекмановская перегруппировка соответствующего тозилата протекает с деазотированием и сопровождается образованием кетоэфира **40** (схема 15).

Из работы [22] известно, что сопряженные оксими способны участвовать в реакции Михаэля с образованием бициклических соединений. В связи с этим изучено поведение полученного из ментенона **1** и имеющего уникальную еноновую систему оксима **33** в реакции Михаэля с ацетоуксусным эфиром в присутствии каталитических количеств хлорного железа. Однако вместо желаемого аддукта **41** – азотсодержащего соединения с более широким химическим потенциалом по

сравнению с оксимом **33**, полученный продукт представлял собой сложный устойчивый комплекс с ионом железа (III), судя по виду усредненных сигналов атомов водорода и углерода в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . К сожалению, выделить в чистом виде удалось лишь минорный компонент, который, согласно спектральным данным, представлял собой ди-3-(*para*-цимол)амин **42** (схема 16).

Имеются данные, что при нитрозировании оксими ряда циклических  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов превращаются в непредельные нитроацетаты – предшественники ряда гетероциклических соединений [23]. Нитрозирование же *анти*-оксима (*R*)-4-ментен-3-она **33** системой  $\text{NaNO}_2$ – $\text{AcOH}$  в  $\text{MeOH}$  или  $\text{CHCl}_3$ , подобно оксиму (–)-карвона [24], не приводит

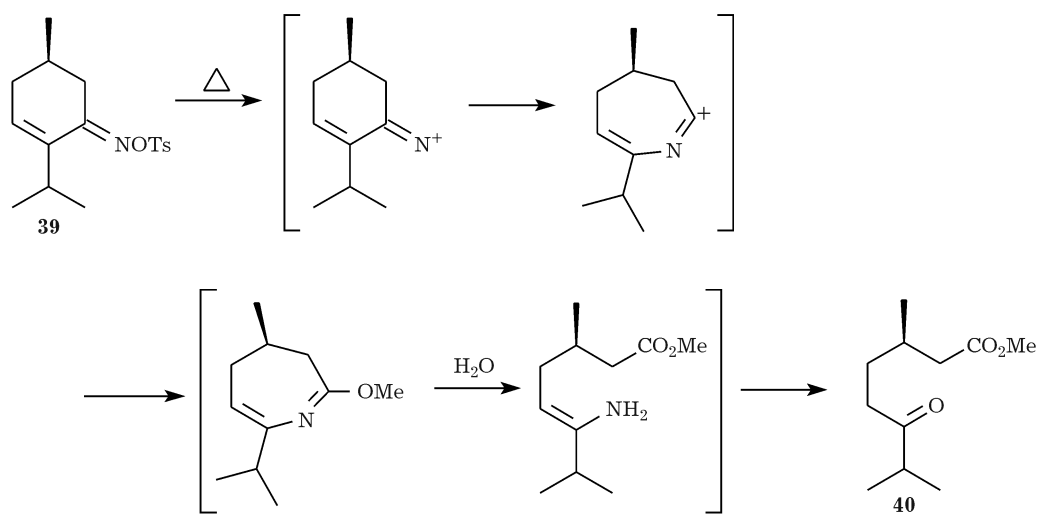


Схема 15.

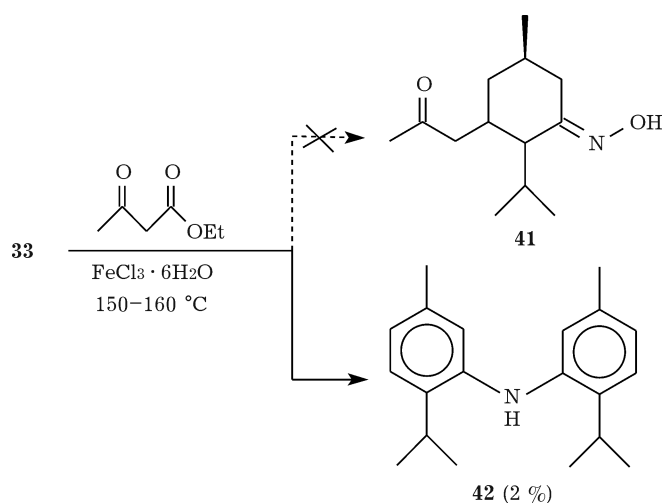


Схема 16.

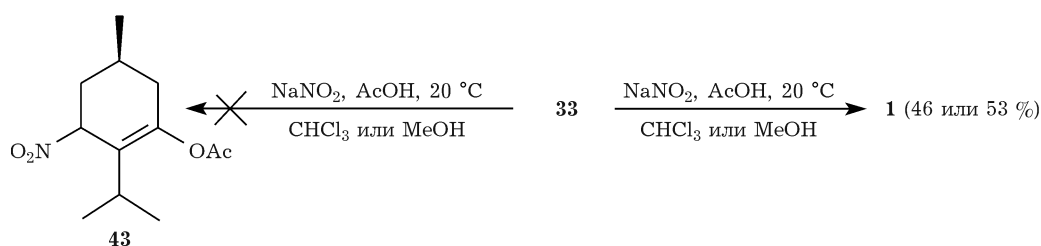


Схема 17.

к образованию ожидаемого ненасыщенного нитроацетата **43**: наблюдается регенерация исходного (R)-4-ментен-3-она **1** [19] (схема 17).

Удобным и распространенным методом синтеза потенциально фармакологически активных ацетамидов является реакция Риттера с участием производных терпенов. При вовлечении в данную реакцию (1R,3R)-*n*-ментен-3-ола **2a** с использованием в качестве катализаторов  $H_2SO_4$  и  $BF_3 \cdot OEt_2$  образуется смесь ацетамидов **44a** и **44b** в соотношениях 55 : 45 и 69 : 31 соответственно, по данным капиллярной ГЖХ и ПМР [19]. В то же время со-

единение **19** при катализе  $H_2SO_4$  превращается в смесь тех же стереоизомеров с преобладанием **44b** (43 : 57). По-видимому, это связано с одновременной реализацией механизмов замещения  $S_N1$  и  $S_Ni$  (схема 18).

Так, согласно механизму  $S_N1$ , образуется смесь ацетамидов **44a,b** в равном соотношении. Обогащение последней стереомером **44a** для (1R,3R)-*n*-ментен-3-ола **2a** или **44b** – для ацетата **19** обусловлено, очевидно, протеканием реакций по механизму  $S_Ni$ .

Согласно ему, первоначально образующийся из спирта **2a** аддукт **45** далее диссоцииру-

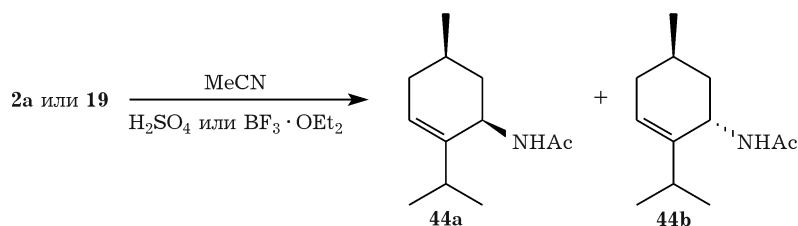


Схема 18.

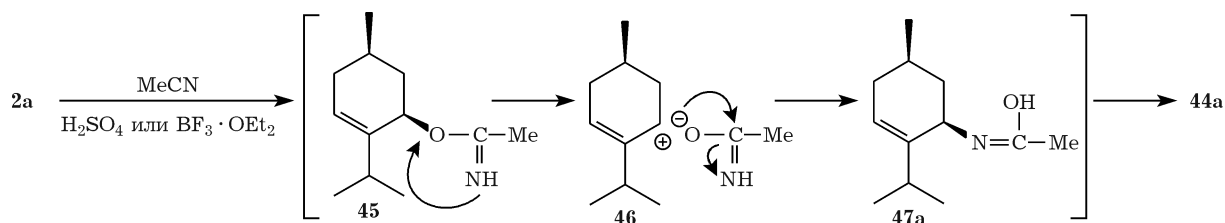


Схема 19.

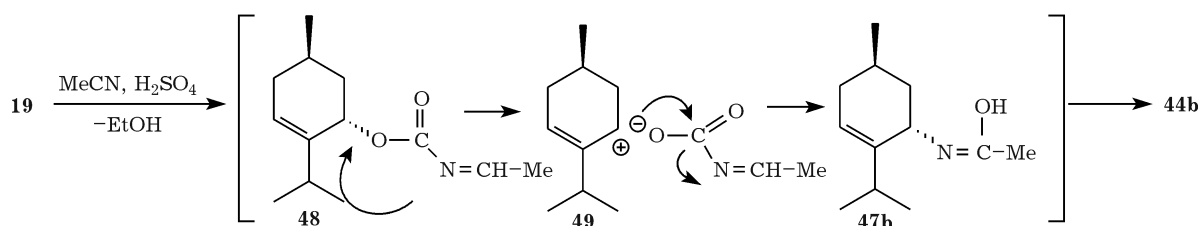


Схема 20.

ет с образованием контактной ионной пары **46**, распадающейся через стадию нестабильного соединения **47a** в изомер **44a** (схема 19).

Аналогичным образом по механизму  $S_Ni$  происходит образование ацетамида **44b** из ацетата **19**: через стадии продукта **48** замещения этоксигруппы в **19** на фрагмент  $-N=CHMe$ , контактной ионной пары **49** и образующегося соединения **47b** при элиминировании молекулы этилацетата (схема 20).

В результате показано, что реакция Риттера с участием (1*R*,3*R*)-*n*-ментен-3-ола **2a** или продукта его ортоэфирной перегруппировки по Кляйзену **19** в условиях катализа  $H_2SO_4$  или  $BF_3 \cdot OEt_2$  протекает одновременно как по механизму  $S_N1$ , так и  $S_Ni$ -замещения с образованием обогащенной смеси ацетамидов **44a,b**. Причем, по сравнению с протонной кислотой ( $H_2SO_4$ ), в случае использования кислоты Льюиса ( $BF_3 \cdot OEt_2$ ) как катализатора при получении диастереомерных ацетамидов **44a,b** преобладает  $S_Ni$ -механизм замещения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной статье систематизированы данные исследований реакций (*R*)-4-ментен-3-она и его производных с алюминий- и борсодержащими гидридными реагентами, в зависимости от температуры и природы рас-

творителя. Получена серия новых оптически активных сульфидов, сульфоксидов, ацетамидов и оксима ментанового ряда на основе (*R*)-4-ментен-3-она и его производных с использованием реакций Риттера, нуклеофильного и электрофильного тиолирования, нитрозирования, оксимирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Латыпова Э. Р. (*R*)-4-Ментенон в реакциях 1,2- и 1,4-присоединения: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2005. 26 с.
- 2 Баннова А. В. 1,2- и 1,4-Аддукты (*R*)-4-ментен-3-она с Mg и Li-органическими реагентами: синтез и окислительные превращения: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2012. 23 с.
- 3 Katsuhara J., Yamasaki H., Yamamoto N. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1970. Vol. 43, No. 5. P. 1584–1585.
- 4 Тухватшин В. С. Новые превращения (*R*)-4-ментен-3-она и его производных с участием озона, гидридных, азот- и серосодержащих реагентов: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2013. 23 с.
- 5 Ишмуратов Г. Ю., Латыпова Э. Р., Тухватшин В. С., Смольников А. А., Муслухов Р. Р., Ишмуратова Н. М., Талипов Р. Ф. // Химия природ. соед. 2012. № 6. С. 866–868.
- 6 Ишмуратов Г. Ю., Яковлева М. П., Тухватшин В. С., Талипов Р. Ф., Никитина Л. Е., Артемова Н. П., Старцева В. А., Толстикова Г. А. // Химия природ. соед. 2014. № 1. С. 23–45.
- 7 Ишмуратов Г. Ю., Тухватшин В. С., Латыпова Э. Р., Муслухов Р. Р., Талипов Р. Ф. // Бултеров. сообщения. 2012. Т. 32, № 10. С. 18–21.
- 8 Сиразиева Е. В., Старцева В. А., Никитина Л. Е., Кузнецов И. В., Клочков В. В. // Химия природ. соед. 2006. Т. 42, № 6. С. 564–565.

- 9 Ишмуратов Г. Ю., Тухватшин В. С., Муслухов Р. Р., Яковлева М. П., Аллагулова А. В., Латыпова Э. Р., Талипов Р. Ф. // *Химия природ. соед.* 2013. № 5. С. 743–749.
- 10 Тимшина А. В., Рубцова С. А., Кодесс М. И., Маточкина Е. Г., Слепухин П. А., Кучин А. В. // *Журн. орган. химии.* 2008. Т. 44, № 7. С. 1053–1058.
- 11 Ишмуратов Г. Ю., Харисов Р. Я., Газетдинов Р. Р., Зорин В. В. // *Башк. хим. журн.* 2004. Т. 11, № 1. С. 39–41.
- 12 Старцева В. А., Никитина Л. Е., Сиразиева Е. В., Дорофеева Л. Ю., Лисовская Л. А., Глушко Н. П., Гареев Р. А., Акулина И. В. // *Химия уст. разв.* 2009. Т. 17, № 5. С. 539–545.
- 13 Латыпова Э. Р., Тухватшин В. С., Муслухов Р. Р., Яковлева М. П., Ляпина Н. К., Талипов Р. Ф., Ишмуратов Г. Ю. // *Вестн. Башк. ун-та.* 2009. Т. 14, № 2. С. 358–360.
- 14 Вакуленко И. А., Старцева В. А., Никитина Л. Е., Артемова Н. П., Фролова Л. Л., Кучин А. В. // *Химия природ. соед.* 2005. Т. 41, № 6. С. 565–567.
- 15 Харисов Р. Я., Латыпова Э. Р., Талипов Р. Ф., Муслухов Р. Р., Ишмуратов Г. Ю., Толстиков Г. А. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2003. № 10. С. 2146–2148.
- 16 Харисов Р. Я., Латыпова Э. Р., Талипов Р. Ф., Ишмуратов Г. Ю., Толстиков Г. А. // *Химия природ. соед.* 2004. № 5. С. 396–397.
- 17 Харисов Р. Я., Латыпова Э. Р., Талипов Р. Ф., Муслухов Р. Р., Ишмуратов Г. Ю., Толстиков Г. А. // *Химия природ. соед.* 2003. № 6. С. 569–572.
- 18 Ewschinazi H. E., Pines H. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1956. Vol. 78, No. 6. P. 1176–11180.
- 19 Ишмуратов Г. Ю., Тухватшин В. С., Яковлева М. П., Муслухов Р. Р., Аллагулова А. В., Талипова Г. Р. // *Химия природ. соед.* 2014. Т. 50, № 2. С. 241–243.
- 20 Suleimenov Y. M., Abdul M. K., Atazhanova G. A., Muhammad I. Ch., Khasenov B. B., Kulyjasov A. T., Turdybekov K. M., Dembitsky A. D., Adenkov S. M. and Atta-ur-Rahman // *Heterocycles.* 2000. Vol. 53, No. 12. P. 2662–2677.
- 21 Одиноков В. Н., Ишмуратов Г. Ю., Яковлева М. П., Сафиуллин Р. Л., Волгарев А. Н., Комиссаров В. Д., Муслухов Р. Р., Толстиков Г. А. // *Докл. АН.* 1992. Т. 326. С. 842.
- 22 Chibiryaev A. M., De Kimpe N. and Tkachev A. V. // *Tetrahedron Lett.* 2000. Vol. 41. P. 8011 - 8013.
- 23 Tkachev A. V., Chibiryaev A. V., Denisov A. Yu., Gatilov U. V. Reaction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Terpenic Oximes with Sodium Nitrite in Acetic Acid: a Facile Synthesis of Allylic Nitro Compounds // *Tetrahedron.* 1995. Vol. 51, No. 6. P. 1789–1808.
- 24 Чибиряев А. М., Денисов А. Ю., Пышный А. Ю., Ткачев А. В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2001. № 8. С. 1342–1349.

